

FARMACOVIGILÂNCIA: uma Abordagem Regulatória

Aline Tais Fries¹
Daniela Cristina Pereira²
Vanessa Battisti³

Resumo

O progresso tecnológico no setor farmacêutico trouxe excelentes benefícios à sociedade, mas existe a necessidade de a indústria farmacêutica e de os profissionais da saúde estarem inseridos num sistema de vigilância de medicamentos ante os efeitos indesejáveis que esses produtos possam apresentar. Neste sentido, torna-se fundamental a compreensão da evolução histórica e os artifícios regulatórios da farmacovigilância pelo profissional da saúde. Este trabalho, portanto, teve como objetivo reunir informações, mediante uma revisão bibliográfica, para um maior entendimento da farmacovigilância enfatizando questões históricas e regulatórias desta ciência, cuja metodologia consistiu inicialmente numa pesquisa sistemática nas bases de dados específicos, utilizando alguns termos previamente levantados no sistema denominado Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) relativos ao estudo. Conclui-se com este trabalho que a farmacovigilância é um instrumento poderoso para assegurar uma boa política de acompanhamento do uso de medicamentos, diante do papel limitado dos ensaios clínicos.

Palavras-chave: Farmacovigilância. Medicamentos. Legislação.

Pharmacovigilance: a Regulatory Approach

Abstract

The technological progress in the pharmaceutical industry has brought great benefits to society; however, there is a need for the pharmaceutical industry and health professionals to be included in a surveillance system for drugs against the undesirable effects that these products might have. In this sense, it is essential to understand the historical evolution and the wiles of regulatory Pharmacovigilance by health professionals. Therefore, this study aimed to gather information through a literature review to a greater understanding of pharmacovigilance emphasizing historical and regulatory issues of this science, whose methodology was initially a systematic survey in specific databases, using some terms previously raised in DeCs for the study. The conclusion of this work that the Pharmacovigilance is a powerful tool for ensuring a good policy for monitoring the use of medicines outside the limited role of the clinical trials.

Keywords: Pharmacovigilance. Medicines. Legislation.

¹ Farmacêutica Industrial. E-mail: alinefries@ibest.com.br

² Farmacêutica Industrial, responsável técnica da Farmácia Universitária da Unijuí.

³ Farmacêutica Bioquímica, Doutora em Ciências Biológica pela UFSM, vinculada à Secretaria Municipal de Saúde de Ijuí.

A Revolução Industrial, a descoberta da penicilina e o desenvolvimento tecnológico após a Segunda Guerra Mundial, foram eventos que contribuíram, de forma decisiva, para grandes transformações no campo farmacêutico. Desde a década de 50 tem-se observado um aumento considerável na variedade de medicamentos produzidos, confirmando o grande crescimento da indústria farmacêutica. O progresso tecnológico no setor farmacêutico trouxe excelentes benefícios à sociedade, mas existe a necessidade, por parte da indústria farmacêutica e dos profissionais da saúde, de estarem inseridos num sistema de vigilância de medicamentos ante os efeitos indesejáveis que esses produtos possam apresentar (Said, 2004).

O Brasil, por sua vez, possui um mercado interno dinâmico em relação ao lançamento de medicamentos, devendo seus órgãos públicos adotarem medidas cautelares a fim de diminuir os riscos advindos do consumo desses produtos e estabelecer adequados procedimentos para reduzir os casos de agravos à saúde (Said, 2004). Segundo Sevalho (2001), o uso de medicamentos e suas consequências fazem parte de um contexto, porque envolvem fatores de ordem política, econômica e cultural que estão implicados nas práticas médica e farmacêutica. Tais fatores também devem ser reportados à farmacovigilância, um campo da saúde pública, essencialmente interdisciplinar.

A farmacovigilância consiste na ciência e nas atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a fármacos (OMS, 2002). Ainda segundo Laporte e Carné (1993), a farmacovigilância é definida como o conjunto de atividades destinadas a identificar e avaliar os efeitos do uso agudo e crônico dos tratamentos farmacológicos na população ou em subgrupos de pacientes expostos a tratamentos específicos.

Esse campo de atividade tem se expandindo e, incluiu outros elementos de observação e estudo, como plantas medicinais, medicina tradicional e complementar, produtos derivados de sangue, produtos biológicos, produtos médico-farmacêuticos e vacinas (OMS, 2005).

A farmacovigilância, portanto, tem se desenvolvido e continuará a se desenvolver como resposta a necessidades especiais, pautando-se nos pontos fortes específicos dos membros do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2005). O Brasil, além de pertencer ao programa da OMS gerando informações que são reportados em âmbito internacional sobre farmacovigilância, apresenta intensa comercialização de medicamentos, o que denota a necessidade da compreensão da evolução histórica e os artifícios regulatórios da farmacovigilância pelo profissional da saúde. Deste modo, este trabalho teve como objetivo reunir informações, pautadas por meio de uma revisão bibliográfica para um maior entendimento da farmacovigilância enfatizando questões históricas e regulatórias desta ciência. A metodologia consistirá inicialmente num levantamento sistemático nas bases de dados específicos, utilizando alguns termos previamente levantados no sistema denominado Descritores de Ciências da Saúde (DeCS) relativos ao estudo.

Evolução Histórica

A história da regulação de medicamentos corre paralela à história das maiores fatalidades envolvendo reações adversas. O primeiro fato registrado envolvendo morte pelo uso de agentes terapêuticos ocorreu em 1884, durante um procedimento anestésico com clorofórmio, resultando num evento não esperado de fibrilação ventricular. A partir de então, a segurança da anestesia passa a merecer atenção, e em 1893 o jornal *The Lancet* publica relatos de mortes relacionadas ao procedimento (Mahmud, 2006; Sevalho, 2001).

Os testes de segurança para registro de medicamentos passaram a ser exigidos após a detecção dos problemas causados pelo elixir de sulfanilamida em 1937. Este fármaco era comumente prescrito como antibacteriano, e com objetivo de tornar seu gosto mais agradável, foi utilizado dietilenoglicol como veículo. Como resultado, mais de cem pessoas morreram, incluindo crianças. No ano seguinte, o

Congresso americano assinou o “*The Federal Food, Drug and Cosmetic Act*”, estabelecendo que novos medicamentos, para serem registrados, deveriam comprovar sua segurança (Bueno, 2005). Segundo Ansel, Popovich e Allen Junior (2007), a necessidade de uma formulação adequada e da realização de ensaios farmacológicos e toxicológicos dos fármacos, adjuvantes e produtos acabados foi a partir desse momento reconhecido.

A maior repercussão em casos de teratogenicidade na medicina ocorreu em relação ao uso da talidomida, que foi sintetizada em 1953 nos laboratórios da Ciba, e no ano seguinte sintetizada pela empresa alemã *Chemie Grunenthal* tendo como objetivo inicial a sua utilização como anti-histamínico. Estudos realizados em animais falharam em confirmar esse efeito, mas demonstraram as propriedades sedativas e hipnóticas da substância. Assim, o principal efeito demonstrado nos estudos realizados pela *Grunenthal* foi a capacidade da talidomida de provocar um sono profundo e duradouro sem ocasionar efeitos indesejáveis no dia seguinte. Outra importante característica detectada naquela época foi a alegada baixa toxicidade. Os experimentos realizados em ratos, cobaias e coelhos não mostraram taxas de letalidade significativas, mesmo utilizando altas doses. Generalizando para humanos os resultados obtidos em animais de laboratório, a *Grunenthal* lançou o medicamento no mercado em outubro de 1957 (Oliveira; Bermudez; Souza, 1999).

Rapidamente a comercialização da talidomida se expandiu, passando a ser comercializada em países europeus, asiáticos, Canadá e América do Sul, tornando-se o medicamento mais vendido na Alemanha Ocidental para o tratamento da insônia. Apesar da ampla comercialização nos continentes europeu e asiático, em diferentes especialidades farmacêuticas (Kavadon,[®] Sedalis,[®] Softenon,[®] Distaral,[®] Contergan[®]), este fármaco não obteve licença da *Food and Drug Administration* (FDA), órgão regulador dos Estados Unidos da América (EUA) (Ferreira et al., 2009). A companhia farmacêutica *Merrel*, nos Estados Unidos, aguardava a aprovação para comercialização, quando relatos de toxicida-

des relacionados ao uso da talidomida começaram a aparecer na Europa (Ansel; Popovich; Allen Junior, 2007; Silveira et al., 2001).

A talidomida gerou cerca de 500 mortes em neonatos e 4 mil casos de focomelia, responsável pelo nascimento de crianças com braços e pernas em forma de nadadeiras de foca. Em 1961 o pediatra alemão Widekund Lenz associou a doença ao consumo do sedativo por gestantes. Como consequência, em 1962 foi aprovada nos EUA a emenda *Kefauver-Harris*, que ampliou o poder da FDA, e tornou mais rigorosas as exigências legais para comprovação da segurança dos fármacos. Tal acontecimento fez história e mostrou a necessidade de maior controle, de vigilância cada vez mais rigorosa e critérios mais restritos de segurança (Said, 2004; Sevalho, 2001).

No Brasil a talidomida tornou-se disponível em março de 1958 e comercializada por vários laboratórios, com diferentes nomes comerciais, sendo utilizada, mesmo após a sua retirada do mercado mundial, até junho de 1962. Naquele ano o governo federal, por meio do Serviço Nacional de Fiscalização de Medicina e Farmácia (SNFMF) cassou a licença dos produtos contendo talidomida. Oficialmente, esses medicamentos não poderiam estar sendo comercializados no final de 1962, conforme o Termo de Inutilização do Medicamento, datado de 13 de novembro de 1962, porém o ato só foi formalmente estabelecido em 30 de junho de 1964. Após 1965 surge a chamada segunda geração de vítimas da talidomida, ou todos os casos que ocorreram após 1965. Nessa ocasião o medicamento começou a ser utilizado exclusivamente para o tratamento da hanseníase (Silveira et al., 2001).

É importante salientar que os primeiros casos de focomelia causados pela talidomida foram descritos pelo médico Widekund Lenz por meio de carta a uma revista médica internacional, e de forma independente, no mesmo período o médico australiano W. G. McBride havia enviado um artigo ao *The Lancet*. Esse tipo de comunicação de reações adversas perdurou por muitos anos (Ugalde; Hometownes, 2007; Sevalho, 2001).

Em 1963, a 16ª Assembleia Mundial em Saúde reafirmou a necessidade de ação imediata ante as reações adversas a medicamentos, o que levou à criação do projeto-piloto da OMS para monitorização internacional de medicamentos iniciado em 1968 com o objetivo de promover rápida disseminação da informação. Dessa forma, iniciou-se a prática e ciência da farmacovigilância (Carvalho et al., 2005).

O projeto-piloto foi primeiramente efetivado em dez países que dispunham de um sistema nacional de notificação de reações adversas. Os países que participaram inicialmente foram: Austrália, Canadá, Dinamarca, Alemanha, Irlanda, Holanda, Nova Zelândia, Suécia, Reino Unido e EUA. Atualmente, 86 países participam do programa da OMS, que é coordenado pelo Centro Colaborador do *Uppsala Monitoring Centre*, em Uppsala, Suécia, com a supervisão de um comitê internacional. Destes, 75 são membros oficiais, caso do Brasil, e 11 são considerados membros associados. Outra função deste centro colaborador é receber notificações de todos os países que mantêm a base de dados denominada Vigibase, sobre reações adversas aos medicamentos (Mendes et al., 2008).

Regulamentação

No Brasil, os princípios da farmacovigilância foram mencionados na Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, em seu artigo 79, no qual esclarece que todos os informes sobre acidentes ou reações nocivas referentes aos medicamentos devem ser transmitidos a autoridades sanitárias competentes; e também na Portaria nº 83, de 16 de agosto de 1994, no artigo 130, que cita a necessidade de apresentar relatório de farmacovigilância na revalidação de registro do produto. Também o Conselho Federal de Farmácia cita a farmacovigilância em âmbito hospitalar mediante a Resolução nº 300, de 30 de janeiro de 1997, no artigo 3º, comunicando que, nas atividades de assistência farmacêutica é de compe-

tência da farmácia hospitalar participar dos estudos de ensaios clínicos e do programa de farmacovigilância do hospital (Brasil, 1976, 1994, 1997).

As ações em farmacovigilância foram ampliadas pela Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998, afirmando que as ações de farmacovigilância, além de tratar dos efeitos adversos, serão utilizadas também para assegurar o uso racional de medicamentos. Deverão ser desenvolvidos estudos, análises, de modo a reorientar procedimentos de registros, normas de comercialização, prescrição e dispensação de produtos. E em 1999 cita-se a farmacovigilância para medicamentos sujeitos a controle especial, pela Portaria nº 6, de 29 de janeiro de 1999, em seu artigo 89, corroborando que a autoridade sanitária local deve estabelecer mecanismos para efetuar a farmacovigilância dos medicamentos à base de substâncias sujeitos à Portaria 344/98. E finalmente define-se as atribuições do profissional farmacêutico na farmacovigilância, por meio da RDC nº 44, de 17 de agosto de 2009, atestando que são inerentes ao profissional farmacêutico as seguintes atribuições: participar de estudos de farmacovigilância com base em análise de reações adversas e interações medicamentosas, informando a autoridade sanitária (Brasil, 1998, 1999a, 2009c).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), órgão vinculado ao Ministério da Saúde, desde a sua criação em 1999 (Lei nº 9.782), instituiu uma série de medidas em prol de uma política de acompanhamento do uso de medicamentos, objeto das ações em farmacovigilância. Por meio da Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, definiu-se as competências da unidade de farmacovigilância em seu artigo 52, que consiste em: planejar, orientar, coordenar e supervisionar o processo de formulação e implementação das diretrizes e normas técnicas e operacionais sobre farmacovigilância, bem como coordenar, orientar o acompanhamento, o controle e a avaliação dos programas de controle de reações adversas e de farmacovigilância (Brasil, 1999b, 2000).

Em 2001 houve a instituição pela Portaria nº 696, de 7 de maio de 2001, do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) se-

diado na Unidade de Farmacovigilância (Ufarm), responsável pela coordenação do fluxo nacional de notificações de suspeitas de reações adversas a medicamentos. O Brasil, como já citado, foi inserido nesse mesmo ano no programa internacional de monitorização de medicamentos da OMS como o 62º membro oficial, um dos passos iniciais para a consolidação do sistema de farmacovigilância brasileiro (Brasil, 2001; Carvalho et al., 2005; Mendes et al., 2008).

A metodologia adotada para a farmacovigilância consiste na coleta e comunicação de reações indesejadas que se manifestam após o uso dos medicamentos, com base na notificação voluntária e compulsória, para distintos notificantes (Vicente, 2012). Quanto à responsabilidade de encaminhamento da notificação voluntária, no Brasil, a Anvisa aceita de todos os profissionais de saúde, assim como de usuários de medicamentos, no entanto as notificações advindas de usuários de medicamentos que passam pelo profissional de saúde devem ser analisadas previamente antes da notificação. O profissional de saúde deve estar atento para uma possível relação entre um evento indesejável e o uso de medicamento. Embora o método de notificação voluntária apenas gere hipóteses que devem ser testadas por meio de outros estudos, como ensaios clínicos, estudos de *coorte* e caso controle, deve ser entendido como uma importante fonte de dados (Mendes et al., 2008).

As informações sobre medicamentos disponibilizadas na página da Unidade de Farmacovigilância no site da Anvisa (www.anvisa.gov.br) propõem-se não apenas a orientar e estimular o exercício das atividades de rotina inerentes à prática da notificação, mas a disseminar informações sobre a eficácia e segurança dos medicamentos para a população em geral (Souza et al., 2002).

Em parceria com os hospitais a Anvisa, por meio da Portaria nº 777, 28 de abril de 2004, criou os Hospitais Sentinelas, rede de hospitais preparada para notificar eventos adversos e queixas técnicas de produtos para a saúde, medicamentos, insumos, saneantes e equipamentos médico-hospitalares (Brasil, 2004). A Rede Sentinela é constituída por

cerca de 190 serviços de saúde em todos os Estados brasileiros, abrangendo hospitais universitários, públicos, privados, de grande porte e alta complexidade (Vicente, 2012).

Estes hospitais ficaram responsáveis pelo controle de riscos mediante notificações, informando sobre possíveis alterações maléficas ou inesperadas a que estão expostos determinados grupos de pessoas (Spadoti et al., 2010). Para os serviços de saúde a notificação compulsória está enfatizada na RDC nº 2, de 25 de janeiro de 2010, no artigo 20, determinando que o estabelecimento de saúde deve notificar à Anvisa os eventos adversos e queixas técnicas envolvendo as tecnologias em saúde, conforme disposto em normas e guias específicos. Os critérios para notificação foram delineados pela Unidade de Tecnovigilância da Anvisa, alinhados com o proposto para os detentores de registro de produtos para a saúde por meio da RDC nº 67, de 21 de dezembro de 2009 (Brasil, 2010, 2009e; Vicente, 2012).

Segundo Mendes et al. (2008), o projeto Hospitais Sentinelas prevê atender à necessidade da Anvisa de obter informações qualificadas, enquanto cria um meio intra-hospitalar favorável ao desenvolvimento de ações de vigilância sanitária em hospitais. Essas ações resultam em ganhos significativos de qualidade para os serviços e pacientes, pois a notificação espontânea não tem atingido o volume e o grau de confiança desejável para embasar a regularização e as reavaliações futuras de um determinado produto.

O Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa) foi criado por meio da Portaria nº 1.660, de 22 de julho de 2009. Segundo a referida Portaria, o Notivisa é um sistema desenvolvido em plataforma *web* para notificações *online* de eventos adversos e queixas técnicas (Brasil, 2009b). Atualmente o sistema visa a fortalecer a vigilância pós-uso e pós-comercialização, passando a ser conhecido como Vigipós (Anvisa, 2012).

Em 10 de fevereiro de 2009 a Anvisa instituiu a RDC nº 4, que dispõe sobre as normas de farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos para uso humano. Tal legislação representou

uma grande evolução para a farmacovigilância, pois tornou obrigatória a notificação por parte das empresas farmacêuticas. A RDC, em seu artigo 4º, definiu que estas empresas devem possuir um sistema para o registro sistemático, atualizado e rotineiro das atividades e informações relacionadas às notificações de eventos adversos recebidas. Além disso, instituiu a inspeção em farmacovigilância, em seu artigo 13, afirmando que sempre que houver necessidade de avaliação do cumprimento dessa Resolução, os detentores de registro de medicamentos poderão ser submetidos à inspeção em farmacovigilância pelo SNVS, e a obrigatoriedade da autoinspeção, em seu artigo 16, em que fica estabelecido que os detentores de registro de medicamentos devem realizar, no mínimo uma vez por ano, uma autoinspeção em relação às ações de farmacovigilância, mantendo em seu poder o registro da autoinspeção com a descrição das ações corretivas necessárias. A RDC nº 4/2009 demandou a necessidade do desenvolvimento de guias para complementação da norma. Por meio da Instrução Normativa nº 14, de 27 de outubro de 2009, as guias foram publicadas, visando a fornecer orientações práticas para a monitorização do cumprimento das obrigações regulatórias em farmacovigilância e inspeção em farmacovigilância (Brasil, 2009d).

Dentre os eventos adversos a medicamentos, suas reações são de particular interesse para a indústria farmacêutica. De acordo com a OMS, Reação Adversa aos Medicamentos (RAM) é definida como sendo qualquer evento nocivo e não intencional que ocorreu na vigência do uso de um medicamento, utilizado com finalidade terapêutica, profilática ou diagnóstica, em doses normalmente recomendadas. As reações adversas a medicamentos também representam um problema de saúde pública, pois ainda que, em geral, possam ser de caráter leve ou moderado, também podem levar à morte ou ser responsáveis por lesões irreversíveis (Ferreira et al., 2009; Freitas; Romano-Lieber, 2007).

Conforme a RDC nº 4/2009, os eventos adversos são classificados como: (a) suspeita de Reações Adversas aos Medicamentos (RAM); (b) eventos adversos por desvios de qualidade de medicamentos; (c) eventos adversos decorrentes do uso não

aprovado de medicamentos; (d) interações medicamentosas; (e) inefetividade terapêutica, total ou parcial; (f) intoxicações relacionadas a medicamentos; (g) uso abusivo de medicamentos; (h) erros de medicação, potenciais e reais (Brasil, 2009a).

Eventos Adversos x Ensaios Clínicos

O estudo sistemático de RAM e da farmacovigilância tem por objeto a detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos riscos dos efeitos adversos dos medicamentos. Seus instrumentos de investigação podem ser clínicos, epidemiológicos, experimentais ou diagnósticos. Esses conhecimentos são importantes para que se possa usar um fármaco de modo racional, promovendo-se uma terapêutica mais adequada às necessidades dos pacientes e evitando-se riscos desnecessários (Ferreira et al., 2009).

Os ensaios clínicos são parâmetros experimentais constituídos pelas Fases I, II e III para verificar a eficácia e segurança dos medicamentos durante a pré-comercialização. Nessas fases pode-se também identificar os eventos adversos que porventura possam ocorrer. Os testes clínicos iniciam-se com voluntários saudáveis e número limitado de pacientes. À medida que a segurança do medicamento é estabelecida nesse grupo, buscam-se informações adicionais em um número maior de indivíduos, incluindo aqueles que apresentam a doença que se deseja tratar e outra grande variedade de problemas clínicos. O número de pacientes submetidos aos estudos nas Fases I a III, contudo, é limitado, e a seleção e tratamento dos pacientes geralmente diferem dos métodos utilizados na prática clínica. Os estudos pós-comercialização, também chamados de estudos de Fase IV, apresentam limitações como: número de pacientes e tempo de duração do tratamento reduzido; exclusão de pacientes de risco (idosos, grávidas, crianças, hepatopatas, nefropatas e pacientes polimedicados), e reações adversas de baixa frequência podem não ser detectadas (Mendes et al., 2008). Neste sentido é importante que se reconheça o papel limitado dos ensaios clí-

nicos realizados com os medicamentos antes de sua comercialização e que esses testes não conseguirão abranger todos os seus potenciais efeitos. A farmacovigilância surge desta forma como um valioso instrumento para a proteção da saúde, auxiliando na identificação e na avaliação dos efeitos do uso, agudo e crônico, dos tratamentos farmacológicos no conjunto da população ou em subgrupos (Gava, 2005).

Considerações Finais

Diante dos dados apresentados, conclui-se que os consumidores de medicamentos não devem ser vítimas da tecnologia, mas beneficiários dela. A população espera que lhe sejam oferecidos medicamentos que correspondam às suas respectivas fórmulas, capazes de proporcionar a atividade terapêutica anunciada, ou seja, medicamentos que tenham boa qualidade e apresentem segurança. Isto é assegurado por uma boa política de acompanhamento do uso de medicamentos, revelando-se a farmacovigilância um instrumento poderoso.

Referências

- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JUNIOR, L. V. *Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- ANVISA. *Boletim de fármaco vigilância*, Brasília, ano I, n. 2, out./Nov./dez. 2012.
- BRASIL. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 21 de setembro de 1976.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 83, de 16 de agosto de 1994. Institui ações com vistas à desconcentração, agilidade e eficiência do Sistema Nacional de Vigilância. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 17 de agosto de 1994.
- BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº 300, de 30 de janeiro de 1997. Regulamenta o exercício profissional em Farmácia ou unidade hospitalar, clínicas e casa de saúde de natureza pública ou privada. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 30 de janeiro de 1997.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria 3.916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 10 de novembro de 1998.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 6, de 29 de janeiro de 1999. Aprova a Instrução Normativa da Portaria SVS/MS nº 344 de 12 de maio de 1998 que institui o Regulamento Técnico das substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 2 de janeiro de 1999a.
- BRASIL. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 27 de janeiro de 1999b.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000. Aprova o regimento interno e o quadro demonstrativo de cargos em comissão da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 28 de agosto de 2000.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 696, de 7 de maio de 2001. Institui o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) sediado na Unidade de Farmacovigilância da Anvisa. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 08 de maio de 2001.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 777, de 29 de abril de 2004. Dispõe sobre os procedimentos técnicos para a notificação compulsória de agravos à saúde do trabalhador em rede de serviços sentinela específica, no Sistema Único de Saúde – SUS. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 29 de abril 2004.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 4 de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de Farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos para uso humano. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 11 de fevereiro de 2009a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.660, de 22 de julho de 2009. Institui o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária – Vigipos, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como parte integrante do Sistema Único de Saúde – SUS. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 24 de julho de 2009b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 44 de 17 de agosto de 2009. Dispõe sobre boas práticas farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 18 de agosto de 2009c.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 14, 27 de outubro de 2009. Aprova os guias de Farmacovigilância para a execução da RDC nº 4, de fevereiro de 2009. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 28 de outubro de 2009d.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 67, de 21 de dezembro de 2009. Dispõe sobre normas de tecnovigilância aplicáveis aos detentores de produtos para a saúde no Brasil. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 23 dezembro 2009e.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 2, de 25 de janeiro de 2010. Dispõe sobre o gerenciamento de tecnologias em saúde em estabelecimentos de saúde. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 25 janeiro 2010.

BUENO, M. M. *Implantação, evolução, aspectos técnicos e perspectivas da regulamentação técnica de biodisponibilidade relativa e bioequivalência de medicamentos genéricos e similares no Brasil*. 2005. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

CARVALHO, J. de P. et al. Estabilidade de medicamentos no âmbito da farmacovigilância. *Revista FÁRMACOS & MEDICAMENTOS*, São Paulo, v. 34, n. 6, p. 22-27, mai./jun. 2005.

FERREIRA, F. G. et al. Fármacos: do desenvolvimento à retirada do mercado. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v. 6, n. 1, p. 14-24, 2009.

FREITAS, M. S. T.; ROMANO-LIEBER, N. S. Condições de implantação e operação da farmacovigilância na indústria farmacêutica no Estado de São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 23, n. 1, p. 167-175, jan. 2007.

GAVA, C. M. *Registro sanitário de medicamentos novos, as normas legais e uma análise do mercado brasileiro*. 2005. Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2005.

LAPORTE, J. R.; CARNÉ, X. Metodología Epidemiológica Básica en Farmacovigilancia. In: LAPORTE, J. R.; TOGNONI, G. (Org.). *Principios de Epidemiologia del Medicamento*. Barcelona: Masson-Salvat, 1993.

MAHMUD, S. D. P. *Farmacovigilância na prática clínica: impacto sobre reações adversas e custos hospitalares*. 2006. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

MENDES, M. C. P. et al. História da Farmacovigilância no Brasil. *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 89, n. 3, p. 246-251, 2008.

OLIVEIRA, M. A.; BERMUDEZ, J. A. Z.; SOUZA, A. C. M. de. Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada? *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, p. 99-112, jan./mar. 1999.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS. The Uppsala Monitoring Centre. *The Importance of Pharmacovigilance*. Safety monitoring of medicinal products. 2002.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS. *The Importance of Pharmacovigilance*. Safety monitoring of medicinal products. 2005.

SAID, D. M. P. Registro de Medicamentos: uma experiência de revisão. 2004. Dissertação (Mestrado) – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2004.

SPADOTI, A. et al. *Análise das notificações em farmacovigilância realizadas pelo projeto Hospitais Sentinela de uma instituição do interior de São Paulo*. In: CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UNESP, 22., Botucatu, 2010.

SEVALHO, G. Farmacovigilância: bases históricas, conceituais e operacionais Ciências Farmacêuticas. In: GOMES, M. J. V. M.; REIS A. M. M. (Orgs.). *Uma abordagem em Farmácia Hospitalar*. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2001. p. 109-124.

SILVEIRA, Á. R. J. et al. Talidomida: um fantasma do passado – esperança do futuro. *Revista Virtual de Iniciação Acadêmica da Ufpa*, v. 1, n. 2, jul., 2001.

SOUZA, N. R. et al. *Farmacovigilância e a veiculação de informação*. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA HOSPITALAR, 4., Rio de Janeiro, 2002.

UGALDE A.; HOMEDES, N. Cincuenta años después de una tragedia: ¿Se ha avanzado desde que talidomida salió al mercado? *Ventana Abierta*, n. 10, v. 5. 2007. Disponível em: <<http://www.saludyfarmacos.org/wp-content/files/nov07.pdf>>. Acesso em: 9 maio 2013.

VICENTE, M. G. Vigilância pós-comercialização de produtos para a saúde: A Tecnovigilância como uma prática de Saúde Pública. *Boletim Informativo de Tecnovigilância*, Brasília, n. 3, jul/ago/set, 2012.

Recebido em: 26/9/2012

Aceito em: 14/6/2013